

TỔNG HỢP CÁC DẪN XUẤT MỚI QUINOLINE CHỨA MẠCH NHÁNH CHALCONE

Lê Thị Thuỳ, Đào Huy Toàn, Hoàng Xuân Tiên, Trần Khắc Vũ

Bộ môn Công nghệ Hoá dược & Hoá chất bảo vệ thực vật, Viện Kỹ thuật Hóa học
Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

Đến Tòa soạn 14-7-2010

Abstract

Novel chalcone-based quinoline derivatives (**7a-c**) were synthesized via a two-step procedure. In the first step, the reaction of 4-aminoacetophenone with different aldehydes in ethanol in the presence of NaOMe/MeOH afforded the corresponding chalcones (**6a-c**) in moderate to good yields. In the second step, the chalcones (**6a-c**) were respectively reacted with 4,7-dichloroquinoline in ethanol to obtain novel quinoline derivatives (**7a-c**) in good to excellent yields. All synthesized compounds were structurally characterized by modern spectroscopic methods: IR, ^1H and ^{13}C NMR.

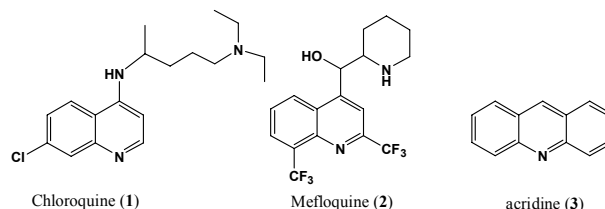
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt rét là một trong những bệnh nhiệt đới gây tử vong cao. Theo báo cáo của tổ chức Y tế thế giới, mỗi năm có hơn 500 triệu người mắc bệnh và khoảng gần 2,5 triệu người tử vong do nhiễm bệnh [1]. Sự kháng của nhiều chủng *plasmodium falciparum* với các thuốc sốt rét truyền thống như chloroquine (**1**), mefloquine (**2**) làm tăng nguy cơ lây nhiễm bệnh sốt rét, đặc biệt là ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam [2 - 4].

Quinine là một hợp chất thiên nhiên được sử dụng từ lâu làm thuốc trị bệnh sốt rét. Tuy nhiên, do có độc tính cao nên quinine gần đây ít được sử dụng. Trong số các dẫn xuất tổng hợp của quinine thì các dẫn xuất nhóm 4-aminoquinoline đã được chứng minh có hoạt tính tốt với các chủng kháng và nhạy chloroquine của *plasmodium falciparum* [5]. Các nghiên cứu về mối quan hệ hoạt tính – cấu trúc của các dẫn xuất 4-aminoquinoline cho thấy nhóm thế 7-clo và 4-amino của nhân quinoline đóng vai trò rất quan trọng đối với hoạt tính chống sốt rét. Cả hai nhóm này đều ức chế sự hình thành β -hematin và giúp cho thuốc có thể tích tụ trong ký sinh trùng. Việc thay thế nhóm 7-clo bằng nhóm hút hoặc đẩy điện tử đều làm giảm hoạt tính chống sốt rét và vì vậy nhóm này đóng vai trò quan trọng đối với các hợp chất 4-aminoquinoline. Trái lại, nhóm thế amino ở vị trí 4 của nhân quinoline là rất quan trọng bởi vì nó giúp liên kết với nhân hem của ký sinh trùng sốt rét [6 - 11].

Chalcone là một lớp chất có rất nhiều hoạt tính sinh học thú vị như: hoạt tính chống oxi hoá, kháng khuẩn. Gần đây, hoạt tính chống sốt rét của các chalcone đã được báo cáo. Một số dẫn xuất chalcone

của acridine, một hợp chất có hoạt tính chống sốt rét có cấu trúc tương tự nhân quinoline mới đây đã được công bố. Một số hợp chất kiểu này có hoạt tính cao *in vitro* đối với *Plasmodium falciparum* kháng và nhạy chloroquine [11]. Bài này trình bày việc tổng hợp các dẫn xuất mới quinoline chứa mạch nhánh chalcone.



2. NGUYÊN LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Các tác nhân và dung môi phản ứng dùng thí nghiệm được mua từ các hãng Aldrich và Merck, được dùng trực tiếp không qua các công đoạn tinh chế. Sắc ký cột sử dụng loại silica gel cỡ hạt 230-400 mesh. Điểm chảy được đo trên máy Electrothermal IA 9200 Shimadzu. Phổ hồng ngoại được đo trên máy FT-IR IMPACT-410. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^1H và ^{13}C -NMR được đo trên máy Bruker AVANCE 500 MHz tại Viện Hóa học, Viện Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Độ dịch chuyển hóa học được tính bằng (ppm) so với chất nội chuẩn tetramethylsilane (TMS).

3. THỰC NGHIỆM

Tổng hợp các chất trung gian chalcone (**6a-c**)

Nhỏ từ từ một dung dịch 25% của

MeONa/MeOH (1 mL, 1eq) vào hỗn hợp của 4-aminoacetophenone (700 mg, 5 mmol) và benzaldehyde (5 mmol, 1eq). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng với hệ dung môi *n*-hexan:etyl axetat (2 : 1). Sau khi phản ứng kết thúc, axit hoá dung dịch phản ứng bằng axit HCl 1N đến pH = 3. Dịch phản ứng đã axit hoá được đổ ra cốc chứa đá nghiền nhỏ, để tủ lạnh. Lọc tủa và tinh chế tủa thô bằng sắc ký cột với hệ dung môi *n*-hexan:etyl axetat (95:5) thu được:

1-(4-amino-phenyl)-3-(2-methoxy-phenyl)-propenone (6a): 960 mg (75%), có màu vàng nhạt. Công thức phân tử: C₁₆H₁₅NO₂; IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3441; 3350 (NH₂); 3232; 2932; 2834; 1594; 1484; 1344; 1244; 1171; 1024; 748. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 7,96 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H _{β}); 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,80 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H _{α}); 7,40 (dt, *J* = 1Hz, 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,0 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 6,1 (s, 2H); 5,74 (s, 1H); 3,9 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 186,1; 157,9; 153,7; 135,9; 131,5; 130,9; 128,1; 125,5; 123,5; 122,2; 120,6; 112,7; 111,6; 55,6.

1-(4-amino-phenyl)-3-(4-chloro-phenyl)-propenone (6b). Hiệu suất: 68%, chất rắn màu vàng. Công thức phân tử: C₁₅H₁₂ClNO; IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3416; 2924; 2889; 1749; 1657; 1448; 1328; 1225; 1094; 988; 831. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 8,03 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H _{β}); 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,76 (d, *J* = 15,5 Hz, H _{α}); 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 187,9; 161,3; 155,4; 142,2; 136,5; 134,5; 133,7; 130,5; 128,9; 122,8; 121,2.

1-(4-amino-phenyl)-3-(2-fluoro-phenyl)-propenone (6c). Hiệu suất: 78%, chất rắn màu vàng. Công thức phân tử: C₁₅H₁₂FNO; IR(KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3405; 3237; 2929; 2852; 1648; 1604; 1580; 1446; 1342; 1178; 1017; 760. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 8,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,92 - 7,88 (m, 3H); 7,74 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H _{β}); 7,47 (m, 1H, H-Ar); 7,30 (m, 2H, H-Ar); 6,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 6,17 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 185,5; 161,7; 159,7; 132,6; 131,9; 131,1; 128,8; 125,0; 124,8; 122,8; 116,0; 115,8; 112,7.

Tổng hợp các dẫn xuất quinoline chứa mạch chalcone (7a-c)

Quy trình chung

Hoà tan một hỗn hợp của 4,7-dichloro-quinoline (215 mg, 1,06 mmol) và chalcone (1 eq) trong dung môi etanol tuyệt đối (10 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun hồi lưu trong 4 giờ. Kiểm tra phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi triển khai: *n*-hexan:etylaxetat (1,5 : 1). Kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Lọc tủa và rửa bằng metanol lạnh thu được:

1-[4-(7-chloro-quinoline-4-ylamino)-phenyl]-3-(2-methoxy-phenyl)-propenone (7a). 350 mg (87 %), chất rắn màu vàng nhạt. Công thức phân tử: C₂₅H₁₉ClN₂O₂. IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3234; 3057; 2894; 1656; 1588; 1534; 1444; 1336; 1214; 1024; 760. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 11,3 (s, 1H, NH); 8,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H, H-Ar); 8,62 (d, *J* = 7 Hz, 1H, H-Ar); 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 8,22 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-Ar); 8,09 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H _{β}); 7,99 (dd, *J* = 1,5 Hz, 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,94 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H _{α}); 7,89 (dd, *J* = 2 Hz, 9 Hz, 1H, H-Ar); 7,71 (*J* = 8,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,47 (dt, *J* = 7,5 Hz, 1,5 Hz, 1H, H-Ar); 7,14-7,10 (m, 2H, H-Ar); 7,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-Ar); 3,92 (s, 3H, OCH₃). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 188,0; 158,3; 154,0; 143,9; 141,5; 139,3; 138,7; 138,5; 135,8; 132,4; 130,2; 128,6; 127,5; 126,3; 124,4; 122,9; 121,6; 120,7; 119,4; 116,5; 111,8; 101,3; 55,7. ES-MS: 415,4 [M+H]⁺.

1-[4-(7-chloro-quinoline-4-ylamino)-phenyl]-3-(4-chloro-phenyl)-propenone (7b): Hiệu suất 91%, chất rắn màu vàng có công thức phân tử: C₂₄H₁₆ClN₂O. IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3392, 1651, 1608, 1564 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 8,4 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-Ar); 8,6 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-Ar); 8,3 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-Ar); 8,19 (br, 1H, H-Ar); 7,9 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H _{β}); 7,84 (d, *J* = 9 Hz, 1H, H-Ar); 7,6 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H, H _{α}); 7,7 (d, *J* = 8 Hz, 2H, H-Ar); 7,5 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-Ar); 7,1 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H-Ar); 3,12 (s, 1H, NH). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆); (δ , ppm): 187,6; 152,5; 150,2; 146,8; 144,5; 142,0; 141,9; 137,0; 134,8; 134,6; 130,0; 129,9; 128,5; 126,9; 125,6; 123,5; 122,8; 119,6; 105,7; 101,6. ES-MS: 420,5 [M+H]⁺.

1-[4-(7-chloro-quinoline-4-ylamino)-phenyl]-3-(2-fluoro-phenyl)-propenone (7c): Hiệu suất 86%, chất rắn màu vàng có công thức phân tử: C₂₄H₁₆ClFN₂O;

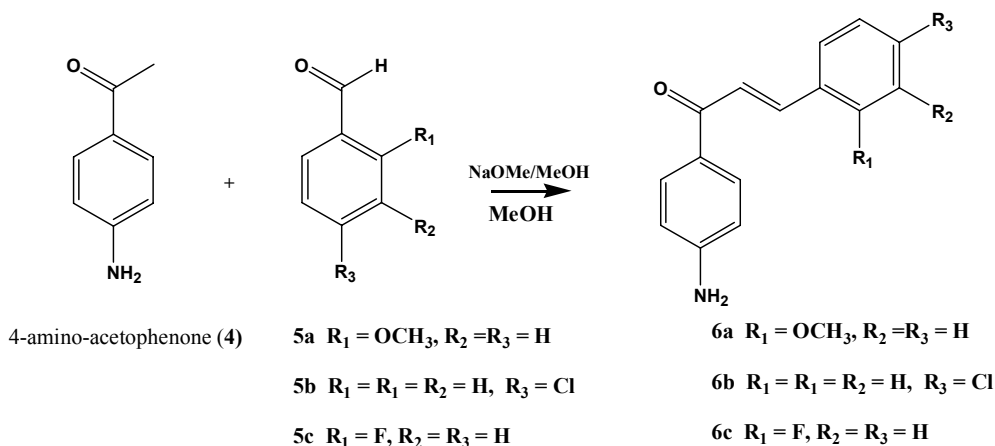
IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}): 3060; 2919; 2870; 1657; 1603; 1529; 1449; 1332; 1212; 977; 759. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): (δ , ppm): 11,4 (s, 1H, NH); 8,97 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-Ar); 8,62 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-Ar); 8,31 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H-Ar); 8,23 (d, $J = 2$ Hz, 1H, H-Ar); 8,12 (t, $J = 7$ Hz, 1H, H-Ar); 8,03 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_β); 7,82 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, H_α); 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 1H, H-Ar); 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, H-Ar); 7,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H-Ar); 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-Ar); 7,11 (d, $J = 7$ Hz, 1H, H-Ar). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): (δ , ppm): 187,7; 161,9; 159,9; 153,9; 143,8; 141,8; 139,2; 138,4; 135,3; 132,7; 130,3; 129,2; 127,5; 126,4; 124,9; 123,9; 122,3; 119,3; 116,5; 116,1; 115,9; 101,3. ES-MS: 403,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các dẫn xuất mới quinoline chứa mạch nhánh chalcone được tổng hợp như sơ đồ 1 và 2. Trước hết, các chalcone (**6a-c**) được tổng hợp qua phản ứng ngưng tụ Aldol giữa 4-aminoacetophenon (**4**) và các

aldehyde: 2-metoxibenzenaldehyt (**5a**); 4-clorobenzenaldehyt (**5b**); 2-fluorobenzenaldehyt (**5c**) với tỷ lệ bằng nhau về đương lượng trong dung môi metanol tuyệt đối sử dụng xúc tác là NaOMe/MeOH. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng trong thời gian 4 - 6 giờ cho sản phẩm là các chalcone tương ứng với hiệu suất 68 - 78%. Cấu trúc của các chalcone này được khẳng định qua các phổ IR và NMR. Các tín hiệu dao động căng ở 3300 - 3400 cm^{-1} trên phổ hồng ngoại cho thấy sự có mặt của nhóm NH_2 . Dao động ở 1624, 1648 và 1657 cm^{-1} cho thấy sự xuất hiện của nhóm xeton liên hợp. Ngoài ra sự có mặt của các tín hiệu ở 1594, 1604 và 1580 cm^{-1} đặc trưng cho các nối đôi liên hợp.

Ở phổ cộng hưởng từ ^1H , ngoài sự có mặt thêm của các proton thơm đặc trưng của nhân thơm của các aldehyde, còn thấy các proton của nối đôi liên hợp ngoại vòng α và β với cấu hình *trans* (*E*) chọn lọc với hằng số $J_{\alpha,\beta} = 15,5 - 16$ Hz. Ở phổ $^{13}\text{C-NMR}$, độ dịch chuyển hoá học ở 185,5; 186,1 và 187,9 ppm khẳng định sự có mặt của các carbon keton liên hợp trong cấu trúc của 3 chalcone thu được.



Sơ đồ 1: điều kiện và tác nhân: 4-aminoacetophenon, 2-metoxibenzenaldehyt; 4-clorobenzenaldehyt; 2-fluorobenzenaldehyt; NaOMe/MeOH, nhiệt độ phòng; 4 - 10 giờ; hiệu suất: 68 - 78%

Các dẫn xuất mới của quinoline (**7a-c**) chứa mạch nhánh là các chalcone được tổng hợp theo sơ đồ 2 qua phản ứng của 4,7-dichloroquinoline với các chalcone (**6a-c**) trong dung môi etanol tuyệt đối ở nhiệt độ hồi lưu trong 4 - 6 giờ đạt hiệu suất 86 - 91%. Sản phẩm thu được đều là các chất rắn có màu vàng từ nhạt đến đậm. Cấu trúc của các sản phẩm **7a-c** được chứng minh bởi các phổ IR và cộng hưởng từ hạt nhân NMR.

Ở phổ IR, sự có mặt của mạch nhánh chalcone thể hiện qua các tín hiệu cộng ở 1656; 1603 cm^{-1} của các carbon keton liên hợp và ở 1529 và 1588 cm^{-1} của nối đôi liên hợp.

Phổ $^1\text{H-NMR}$ có sự xuất hiện của dublet (J từ

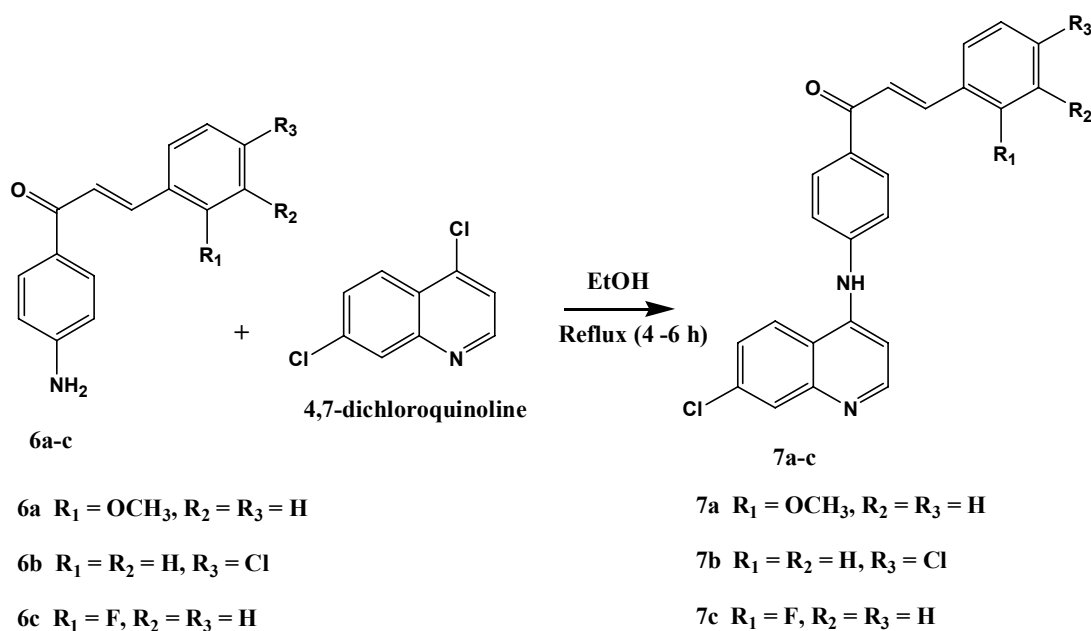
2-2,5 Hz) và một singlet từ đặc trưng (H-8) của nhân quinoline ở 7,94, 8,20 và 8,23 ppm. Ngoài ra, phổ ^{13}C cũng cho thấy sự có mặt của nhân quinoline qua tín hiệu đặc trưng (C-2) ở 152,5; 153,9 và 154,0 ppm. Ngoài ra, độ dịch chuyển hoá học ở 187,6; 187,7 và 188,0 ppm khẳng định sự có mặt của các carbon keton liên hợp của mạch nhánh chalcone trong cấu trúc của sản phẩm **7a-c**.

5. KẾT LUẬN

Một số các dẫn xuất mới của quinoline chứa mạch nhánh chalcone đã được tổng hợp qua quy trình phản ứng hai bước với hiệu suất cao. Các dẫn

xuất tổng hợp đã được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại. Hoạt tính sinh học của

các dẫn xuất kiểu này đang được đánh giá và sẽ báo cáo trong bài báo sau.



Sơ đồ 2: điều kiện và tác nhân: chalcone (**6a-c**); 4,7-dichloroquinoline; EtOH, 80°C; 4 - 6 giờ; 86 - 91%

Công trình này được hoàn thành với sự tài trợ của Quỹ nghiên cứu cơ bản quốc gia Việt Nam (NAFOSTED).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- World Malaria Report; World Health Organization: Geneva (2008).
- A. B. Sidhu, D. Verdier-Pinard, D. A. Fidock. *Science*, 298, 210 - 213 (2002).
- T. Mita, K. Tanabe, K. Kita. *Parasitol. Int*, 58, 201 - 209 (2009).
- F. Nosten, F. O. Ter Kuile, T. Chongsuphajaisiddhi, C. Luxemburger, H. K. Webster, M. Edstein, L. Phaipun, K. L. Thew, N. J. White. *Lancet*, 337, 1140 - 1143 (1991).
- P. M. O'Neill, S. A. Ward, N. G. Berry, J. P. Jeyadevan, G. A. Biagini, E. Asadollaly, B. K. Park, P. G. Bray. *Curr. Top. Med. Chem.*, 6, 479 - 507 (2006).
- A. V. Pandey, H. Bisht, V. K. Babbarwal, J. Srivastava, K. C. Pandey, V. S. Chauhan. *Biochem. J.*, 355, 333 - 338 (2001).
- A. C. Chou, R. Chevli, R.; Fitch, C. D. *Biochemistry*, 19, 1543 - 1549 (1980).
- T. J. Egan, H. M. Marques. *Coord. Chem. Rev.*, 190 - 192, 493 (1999).
- A. Dorn, R. Stoffel, H. Matile, A. Bubendorf, R. G. Ridley. *Nature*, 374, 269 - 271 (1995).
- S. R. Cheruku, S. Maiti, A. Dorn, B. Scorneaux, A. K. Bhattacharjee, W. Y. Ellis, J. L. Vennerstrom. *J. Med. Chem.*, 46, 3166 - 3169 (2003).
- V. Tomar, G. Bhattacharjee, Kamaluddin, S. Rajakumar, Kumkum Srivastava, S. K. Puri. *J. Med. Chem.*, 45 - 751 (2010).

Liên hệ: **Trần Khắc Vũ**

Bộ môn Hóa dược, Viện Kỹ thuật Hóa học
 Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội
 Số 1, Đại Cồ Việt - Hai Bà Trưng - Hà Nội
 e-mail: vutk-fct@mail.hut.edu.vn

Số 1-Đại Cồ Việt-Hai Bà Trưng-Hà Nội
ĐT: 0904306925;